


1 / 1 DWPI - ©Thomson Derwent

- AN - 1988-142695 [21]
 XA - C1988-063540
 TI - New alkylidene phthalide deriv. - as prostaglandin F2 alpha inhibitors
 DC - B02
 PA - (TSUR) TSUMURA JUNTENDO KK
 NP - 2
 NC - 1
 PN -  JP63083081 A 19880413 DW1988-21 26p *
 AP: 1986JP-0228264 19860929
- JP95108906 B2 19951122 DW1995-51 C07D-307/88 21p
 FD: Based on JP63083081
 AP: 1986JP-0228264 19860929
- PR - 1986JP-0228264 19860929
 IC - C07D-307/88 A61K-031/36 A61K-031/365
 AB - JP63083081 A
 Phthalide derivs (I) are new. (R1=H, OH, methoxy or nitro; R2=H, OH, methoxy or methoxymethoxy; R3=H or methoxy; R4=H or nitro; R5=H, alkyl, -C3H8COOH, -C3H8COOC2H5 or -C4H8OH, provided that (I) when (1) R1-R4=H, (2) R1=H, R2=OH, R3 and R4=H and R5=n-propyl, (3) R1=R2=H, R3=methoxy, R4=H and R5=methyl or (4) R1=R2=methoxy, R3=R4=H and R5=methyl are excluded).
 USE - (I) are useful as pharmaceuticals, because they can inhibit prostaglandin F2 alpha and lower the viscosity of blood.
 In an example, 4,5-dimethoxy-3-(1-methanesulphonyl oxybutyl)-phthalide (16.03g) was dissolved in anhydrous benzene (150 ml) under atmos. of argon and 1,8-diazabicyclo(5,4,0) undeca-7-ene (9.75 ml) was added. The mixt. was stirred at room temp. for 10 minutes and heated under reflux for one hour. The mixture was cooled to room temp. poured into ice-2N Abstract HCl (100 ml) and extd with ether (300 ml x 2). The ethereal phase was washed dried and concd to give a yellowish solid. The solid was recrystallised from n-hexane to give (Z)-4,5-dimethoxy-3- butylidene-phthalide as colourless needles (8.4g). From the mother liq. was obtd (E)-4,5-dimethoxy 3-butylidene-phthalide as feather-like crystal (165 mg). (0/0)
- MC - CPI: B06-A01 B12-G01 B12-H02
 UP - 1988-21
 UE - 1995-51


Search statement 6

BEST AVAILABLE COPY

THIS PAGE BLANK (USPTO)

1/2 FAMPAT- ©QUESTEL-ORBIT - image

FAN - 20042760562765

PN -  JP63083081 A 19880413 [JP63083081]

STG: Doc. Laid open to publ. Inspec.

AP : 1986JP-0228264 19860929

JP7108906 B 19951122 [JP95108906]

STG: Publd. Examined patent applic.

JP2072006 C 19960725 [JP2072006]

STG: Granted patent from 1000001 onwards

TI - PHTHALIDE DERIVATIVE

PA - TSUMURA & CO

PA0 - (A) TSUMURA & CO

IN - OGAWA YOSHIMITSU; CHIN MASAO; HOSAKA KUNIO; KUBOTA KIYOSHI

PR - 1986JP-0228264 19860929

IC - A61K-031/365 C07D-307/88

AB - (JP63083081)

NEW MATERIAL: A compound expressed by formula I (R(sub 1) represents H, OH, methoxy or nitro; R(sub 2) represents H, OH, methoxy or methoxymethoxy; R(sub 3) represents H or methoxy; R(sub 4) represents H or nitro; R(sub 5) represents H, alkyl, -C(sub 3)H(sub 6)COOH, -C(sub 3)H(sub 6)COOC(sub 2)H(sub 5) or -C(sub 4)H(sub 6)OH; excepting cases wherein all R(sub 1)-R(sub 4) commonly represent H, wherein R(sub 1) represents H, R(sub 2) represents OH, R(sub 3) and R(sub 4) together represent H and R(sub 5) represents n-propyl, wherein R(sub 1) and R(sub 2) together represent H, R(sub 3) represents methoxy, R(sub 4) represents H and R(sub 5) represents methyl, and wherein R(sub 1) and R(sub 2) represent methoxy, R(sub 3) and R(sub 4) represent H and R(sub 5) represents methyl).

EXAMPLE: (E)-4,5-Dimethoxy-3-butyldiene-phthalide.

USE: An inhibitor against prostaglandin F2.alpha..

PREPARATION: A compound expressed by formula II is reacted with a lithiating agent, then an acid and further with an aldehyde expressed by formula III. The product is mesylated to form a compound expressed by formula IV (Ms represents mesyl), followed by reaction with a base such as amines, etc.

COPYRIGHT: (C)1988,JPO&Japio

UP - 2000-08


2/2 FAMPAT- ©QUESTEL-ORBIT

FAN - 20042760377820

PN - JP63083081 U 19880531 [JP63083081U]

STG: Unexam. Utility model appl.

AP : 1986JP-U099450 19860628

 JP4007814 Y2 19920228 [JP04007814U]

STG: Exam. Utility model appl. (2nd publ.)

PR - 1986JP-U099450 19860628

IC - A47G-025/12

UP - 2004-08

THIS PAGE BLANK (USPTO)

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-83081

⑬ Int.Cl.⁴

C 07 D 307/88
// A 61 K 31/365

識別記号

ABY
AEL

庁内整理番号

7252-4C

⑭ 公開 昭和63年(1988)4月13日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全26頁)

⑮ 発明の名称 フタリド誘導体

⑯ 特 願 昭61-228264

⑰ 出 願 昭61(1986)9月29日

⑱ 発 明 者 小 川 義 光 茨城県土浦市港町1-5-9 スカイハイツミナト503
⑲ 発 明 者 陳 政 雄 茨城県取手市西2-34-9
⑲ 発 明 者 穂 坂 邦 男 茨城県筑波郡谷田部町二の宮1-21-3 グランドパレス
NS-1. 208
⑲ 発 明 者 久 保 田 深 千葉県流山市野々下3-760-15
⑲ 出 願 人 株式会社津村順天堂 東京都中央区日本橋3丁目4番10号

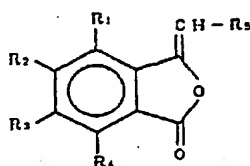
明 細 書

1. 発明の名称

フタリド誘導体

2. 特許請求の範囲

一般式 I



(式中、R₁は水素原子、水酸基、メトキシ基またはニトロ基を示し、R₂は水素原子、水酸基、メトキシ基またはメトキシメトキシ基を示し、R₃は水素原子またはメトキシ基を示し、R₄は水素原子またはニトロ基を示し、R₅は水素、アルキル基、-C₆H₄COOH、-C₆H₄COOC₂H₅または-C₆H₄OHを示す。ただし、R₁、R₂、R₃およびR₄が共通して水素原子である場合、R₁が水素原子であり、R₂が水酸基であり、R₃およびR₄がともに水素原子で

あり、R₅がn-プロピル基である場合、およびR₁、およびR₂がともに水素原子であり、R₃がメトキシ基であり、R₄が水素原子であり、R₅がメチル基である場合、およびR₁、およびR₂がメトキシ基であり、R₃およびR₄が水素原子であり、R₅がメチル基である場合を除く。)

で表される新規なフタリド誘導体。

3. 発明の詳細な説明

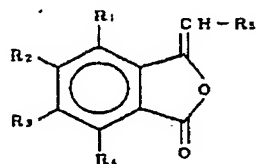
本発明は、プロスタグランジンF₂α阻害作用を有し、医薬品として有用な新規なフタリド誘導体に関するものである。

セリ科の植物である生薬の川芎(Chidii Rhizoma)は、中枢抑制作用、筋弛緩作用、抗血栓作用等が知られており、漢方薬である温経湯、温清飲、葛根湯加川芎辛夷等に配剤されている生薬である。

本発明者等は、この川芎に含まれる成分の一つであるフタリドに着目し、鋭意研究を重ねた結果、プロスタグランジンF₂α阻害作用および血液粘度低下作用を有するフタリド誘導体の合成に成功

し、本発明を完成するに至った。

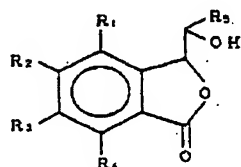
すなわち本発明は、一般式 I



I

(式中、 R_1 は水素原子、水酸基、メトキシ基またはニトロ基を示し、 R_2 は水素原子、水酸基、メトキシ基またはメトキシメトキシ基を示し、 R_3 は水素原子またはメトキシ基を示し、 R_4 は水素原子またはニトロ基を示し、 R_5 は水素、アルキル基、 $-C_6H_4COOH$ 、 $-C_6H_4COOC_6H_5$ または $-C_6H_4OH$ を示す。

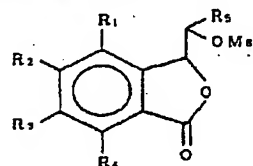
ただし、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 が共通して水素原子である場合、 R_1 が水素原子であり、 R_2 が水酸基であり、 R_3 および R_4 がともに水素原子であり、 R_5 が n -プロピル基である場合、および R_1 、 R_3 および R_4 がともに水素原子であり、 R_2 がメトキシ基であり、 R_5 が水素原子であり、 R_5 がメチル



IV

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は上述と同様の意義を示す)

で表される化合物(以下、式IVの化合物と称する)を得、これを有機溶媒中でメシル化して式V



V

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 は上述と同様の意義を示し、Meはメシル基を示す)

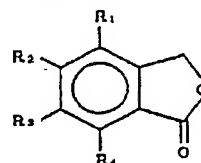
で表される化合物(以下、式Vの化合物と称する)とした後、アミン類等の塩基を作用させることにより得ることができる。

出発原料である式IIの化合物は、目的物質に応

基である場合、および R_1 および R_2 がメトキシ基であり、 R_3 および R_4 が水素原子であり、 R_5 がメチル基である場合を除く。)

で表される新規なフタリド誘導体である。

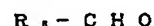
一般式Iで表される本発明のフタリド誘導体(以下、式Iの化合物と称する)は、式II



II

(式中、 $R_1 \sim R_4$ は上述と同様の意義を示す)

で表される化合物にリチウム化剤を、次いで酸を作用させ、さらに式III

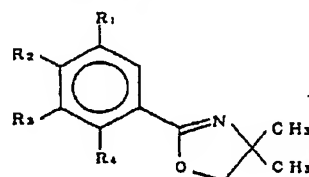


III

(R_5 は上述と同様の意義を示す)

で表されるアルデヒド(以下、式IIIの化合物と称する)と反応させて式IV

じて市販の m -アニス酸、3,4-ジメトキシ安息香酸、3,4,5-トリメトキシ安息香酸等を塩化アシルとした後、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールと反応させ更に環化させることにより式A



A

(R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は上述と同様の意義を示す)

で表される化合物(以下、式Aの化合物と称する)とした後、次いでホルムアルデヒドを作用させ、更に酸を作用させることにより得ることができる。

塩化アシルを得るには、 m -アニス酸、3,4-ジメトキシ安息香酸、3,4,5-トリメトキシ安息香酸等に、塩化チオニル、5塩化リン、3塩化リン、オキザリルクロリド等を氷冷下で加え反応させる。反応温度は、室温から60℃程度が適当である。反応後は常圧または減圧しての溶媒留去、

蒸留等の通常用いられる一般的な精製手法により塩化アシルを得ることができる。

次いで、この塩化アシルを有機溶媒中、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールを加えて反応させ、アミド体とする。有機溶媒の具体例としては、塩化メチレン、ベンゼン、クロロホルム等が挙げられ、反応温度としては、0~30℃程度が適当である。常法で十分反応し得るが、アルゴン置換を行うことなどにより、無水条件下で反応させることが好ましい。反応後は抽出、乾燥、溶媒留去等の通常用いられる一般的な精製手法により、アミド体を得る。

さらに、このアミド体に塩化チオニルを反応させることにより塩化させて式Aの化合物を得る。反応温度は、室温程度が適当である。反応後は抽出、乾燥、溶媒留去等の通常用いられる一般的な精製手法により式Aの化合物を得ることができる。

次に、上述のようにして得られた式Aの化合物に有機溶媒中、塩基の存在下、ホルムアルデヒドを反応させ、続いて酸を加えて加水分解し、式II

また、式IIの化合物を得る別の方法としては、3,4,5-トリメトキシ安息香酸、3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシ安息香酸等の安息香酸類に酸の存在下、ジメトキシメタンまたはパラホルムアルデヒドを反応させる方法および、更に必要に応じて水酸基をメトキシメチル化する方法も挙げることができる。ここで用いる酸としては、塩酸、硫酸等の鉱酸が挙げられ、反応温度としては室温から70℃程度に加熱するのが好ましい。ここでの反応は、安息香酸類のカルボキシル基のオルト位における置換反応であるため、その他の位置にはどのような置換基が存在しても反応は同様に進行する。また、副生成物の生成を防ぐためには、カルボキシル基のオルト位が1つだけ置換されているものか、カルボキシル基の2つのメタ位に同じ置換基が存在するものを用いることが好ましい。

さらに必要に応じて、無水テトラヒドロフラン、アセトン、ジメチルホルムアミド等の有機溶媒中、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸

の化合物とする。使用する有機溶媒としては、無水テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類が挙げられ、塩基の具体例としては、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム等が挙げられる。反応温度としては-45℃から室温程度が適当であるが、特に低温の場合には、キレート剤としてテトラメチルエチレンジアミンを加えることが好ましい。続いて酸を加えて加水分解を行うが、好ましくは前の反応に用いたホルムアルデヒド等を除去してから加水分解するのが良い。酸の具体例としては、塩酸、硫酸等の鉱酸が挙げられ、使用する溶媒としては、水またはアルコール類またはその混合溶媒が適当である。反応温度は、室温から使用する溶媒の沸点まで加熱して反応させるのが好ましい。反応後は抽出、乾燥、溶媒留去および再結晶等の通常用いられる一般的な精製手法を組み合わせるにより式IIの化合物を得ることができる。

カリウム、トリエチルアミン等の塩基を加え、クロロメチルメチルエーテル等を反応させることにより、水酸基をメトキシメチル化することができる。

上記反応において、溶媒として用いるジメチルホルムアミドは、強塩基の存在により加水分解するため、ジメチルホルムアミドを使用する場合には、塩基としてN,N-ジイソプロピルエチルアミンまたはトリエチルアミン等のアミン類を用いるのが好ましい。

以下に、式IIの化合物の製造の具体例を示す。

具体例1

3,4-ジメトキシ安息香酸30.0gに氷冷下で塩化チオニル58.8gを加え、室温で終夜撹拌した。この反応混合物から過剰の塩化チオニルを常圧で留去した後、減圧蒸留し、緑白色粉状品の3,4-ジメトキシ安息香酸クロリド30.2gを得た(収率91%)。

2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール22.3gをアルゴン置換した後、無水塩化メチレン50

mlを加えて溶解させ、この溶液に撹拌水冷下、3,4-ジメトキシ安息香酸クロリド25.1gの無水塩化メチレン溶液150mlを滴下し、さらに室温で2時間撹拌した。この反応混合物に水50mlを加えた後、クロロホルムで抽出(350ml×2)、クロロホルム層を5%水酸化ナトリウム水溶液50ml、5%塩酸50mlおよび飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、無色アワ状物質を得た。このN-(1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)-3,4-ジメトキシベンズアミドに塩化チオニルを加え、室温で2時間撹拌した。この反応混合物にエーテル200mlを加え、結晶化させて2-(3,4-ジメトキシフェニル)-4,4-ジメチルオキサゾリンの塩酸塩を白色結晶として濾取した。この白色結晶を水100mlに溶解させた後、20%水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、エーテルで抽出(250ml×2)、炭酸カリウムおよび硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し黄色油状物質を得た。これを蒸留して、無色粘稠性物質の2-(3,4-ジメトキシフェ

148(5)

この2-(3,4-ジメトキシフェニル)-4,4-ジメチル-2-オキサゾリン29.98gをアルゴン置換し、無水テトラヒドロフラン270mlを加えて溶解させた後、-45℃に冷却し撹拌下1.6M n-ブチルリチウム95.6mlを加え、-45℃で2時間撹拌した。この反応液に-45℃でパラホルムアルデヒド11.48gを加え、-45℃で1時間撹拌した後、室温で終夜撹拌した。この反応混合物に水を加え、エーテルで抽出(300ml×2)、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去して黄色油状物質を得た。これに3N塩酸水溶液1.2lを加え、3時間加熱還流した。この反応混合物を室温で終夜放置し、析出した針状品を濾取して、4,5-ジメトキシフクリド19.14gを得た(収率77%)。

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

2992, 2964, 2944, 2836,
1752, 1616, 1498, 1462,

ニル)-4,4-ジメチル-2-オキサゾリン24.4gを得た(収率83%)。

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

2960, 2925, 2895, 2836,
1646, 1604, 1586, 1514,
1464, 1422, 1358, 1310,
1272, 1260, 1232, 1172,
1140, 1078, 1026, 974,
764, 714

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl_3):

1.38 (6H, s), 3.91 (3H, s),
3.93 (3H, s), 4.08 (2H, s),
6.86 (1H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$),
7.46 (1H, d, $J = 2.0 \text{ Hz}$),
7.53 (1H, dd, $J = 8.3, 2.0 \text{ Hz}$)

マススペクトル:

M/Z (%) 235 (M^+ , 35),
220 (100), 205 (7),
192 (25), 164 (24),

1432, 1368, 1322, 1276,
1226, 1086, 1024, 996,
944, 894, 832, 774, 742,
656, 562

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl_3):

3.95 (3H, s), 3.96 (3H, s),
5.32 (2H, s),
7.08 (1H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$),
7.62 (1H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$)

マススペクトル:

M/Z (%) 194 (M^+ , 94),
179 (5), 165 (100),
151 (18), 137 (11),
123 (11), 108 (5),
92 (5), 77 (13),
63 (7)

具体例 2

シリング酸(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシ-安息香酸)28.88gに35%塩酸570mlおよびジメトキシメタン14.2mlを加え、1.5時間加熱攪拌した。この反応液を室温にもどして、クロロホルムで抽出(500ml×2)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去して、4,6-ジメトキシ-5-ヒドロキシフタリド16.97gを得た。

さらにこれを無水アセトン290mlに溶解させた後、炭酸カリウム80.56gおよびメチルクロロメチルエーテル22.1mlを加え、室温で終夜攪拌した。この反応混合物を減圧除去してアセトンを除いた後、水を加え過剰の炭酸カリウムを溶解させて不溶物を濾取した。これをベンゼンから再結晶して、白色微針状晶の4,6-ジメトキシ-5-メトキシメトキシ-フタリド12.10gを得た(収率33%)。

次に、上述のようにして得られた式IIの化合物に、有機溶媒中リチウム化剤、次いで酸を作用させ、さらに式IIIのアルデヒドと反応させる。リチウム化剤としては、リチウムジイソプロピルアミド等が挙げられ、ルイス酸としてはハロゲン化亜鉛、ハロゲン化マグネシウム等が好ましく、具体的には塩化亜鉛、臭化亜鉛、ヨウ化亜鉛、塩化マグネシウム、臭化マグネシウム、ヨウ化マグネシウム等が挙げられる。用いる有機溶媒としては無水テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル類が好ましく、式IIIのアルデヒドにおけるR₁のアルキル基の具体例としては、低級または中級アルキル基、好ましくは炭素数が1~10程度のアルキル基であり、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、sec-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、n-ヘキシル基、n-ヘプチル基、n-オクチル基、n-ノニル基、n-デシル基が挙げられ、-70℃から室温程度で反応させるのが適当である。

赤外線吸収スペクトルν_{max} cm⁻¹:

2952, 2840, 1758, 1616,
1482, 1446, 1432, 1408,
1374, 1344, 1254, 1210,
1138, 1120, 1100, 1042,
1012, 928, 856, 760

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl₃):

3.61(3H,s), 9.62(3H,s),
3.98(3H,s), 5.20(2H,s),
5.32(2H,s), 7.16(1H,s)

マスマスペクトル:

M/Z(%) 254(3,M⁺), 224(2),
209(1), 195(1),
181(2), 178(1),
147(1), 93(1),
45(100)

反応終了後は、抽出、乾燥、溶媒除去等の通常用いられる一般的な精製手法により式IVの化合物を得ることができる。

次いで、有機溶媒中で式IVの化合物の2級の水酸基をメシル化して式Vの化合物を得る。メシル化の試薬としては、メタンスルホニルクロリド、ピリジン等が挙げられ、有機溶媒の具体例としては、無水テトラヒドロフラン、クロロホルム、塩化メチレン等が挙げられる。反応は、室温から使用する溶媒の沸点程度まで加熱して行うのが好ましい。

さらに、式Vの化合物にアミン類を作用させることにより、メシル基を脱離させ、式Iの化合物とする。アミン類の具体例としては、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)等が挙げられ、用いる溶媒としては、ベンゼン等の有機溶媒が挙げられ、室温から使用する溶媒の沸点程度まで加熱して行うのが好ましい。反応終了後は、抽出、乾燥、溶媒除去等の通常用

いられる一般的な精製手法により式Ⅰの化合物を得ることができる。

上記のようにして得られた式Ⅰの化合物に、さらに必要に応じ、適宜脱メチル化、脱メトキシメチル化、還元等の操作を施してもかまわない。

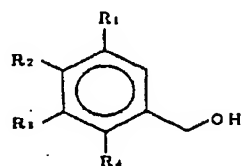
脱メチル化する場合には、水または有機溶媒中、酸を反応させることにより達成できる。酸の具体例としては、三臭化ホウ素、三塩化ホウ素、三フッ化ホウ素、三臭化アルミニウム、三塩化アルミニウム、三フッ化アルミニウム等のルイス酸、ヨウ化水素酸、臭化水素酸または塩酸およびトリフルオロ酢酸等が挙げられる。使用する有機溶媒の具体例としては、無水塩化メチレン、クロロホルム、エタノール等が挙げられる。反応温度としては0℃から室温程度が適当である。

脱メトキシメチル化する場合には、酸を加えて加熱することにより達成できる。酸の具体例としては塩酸、硫酸、リン酸等の鉱酸、または臭化亜鉛、チタニウムクロリド等のルイス酸が挙げられ、溶媒としてはメタノール、エタノール等のアルコ

ール類またはジオキサン等のエーテル類が好適である。

還元は、有機溶媒中ジボランを反応させて行う。有機溶媒の具体例としては、無水テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類が挙げられる。還元剤としては、ジボラン等が挙げられるが、その他、式Ⅰの化合物のカルボキシル基のみを還元し得る還元試薬であればいかなる試薬を用いてもかまわない。

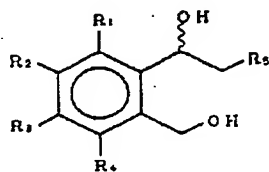
また、式Ⅰの化合物を得る他の方法としては、下記式Ⅵ



Ⅵ

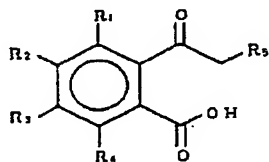
(式中、R₁～R₄は上述と同様の意義を示す。) で表される化合物(以下、式Ⅵの化合物と称する)に塩基の存在下、式Ⅲのアルデヒドを作用させて

式Ⅶ



Ⅶ

(式中、R₁～R₄は上述と同様の意義を示す。) で表される化合物(以下、式Ⅶの化合物と称する)とし、次いで酸化することにより式Ⅷ



Ⅷ

(式中、R₁～R₄は上述と同様の意義を示す。) で表される化合物(以下、式Ⅷの化合物と称する)を得、これを環化脱水させる方法も挙げることができる。

原料である式Ⅵの化合物としては、市販の3-メトキシベンジルアルコール、3,4-ジメトキシ

ベンジルアルコール、3,5-ジメトキシベンジルアルコール、3,4,5-トリメトキシベンジルアルコール等が挙げられる。使用する有機溶媒としては、無水テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類が挙げられ、塩基の具体例としては、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム等が挙げられ、式Ⅲのアルデヒドとしては上述したと同様のアルデヒドが挙げられる。反応温度としては-80℃から還流温度程度が適当であるが、特に低温の場合には、キレート剤としてテトラメチルエチレンジアミンを加えることが好ましい。反応後は、通常用いられる一般的な精製手法により式Ⅶの化合物を得ることができる。

上記の反応は、ベンジルアルコール類の2位の置換反応であるため、他の位置にどのような置換基が存在しても反応は同様に進行する。

次いで、式Ⅶの化合物を有機溶媒中で酸化する。用いる酸化剤としては、過マンガン酸テトラブチ

ルアンモニウム等が挙げられ、有機溶媒の具体例としては、ピリジン、ベンゼン等が挙げられ、反応は室温程度で行うのが好ましい。反応終了後は、抽出、乾燥、溶媒除去等の通常用いられる一般的な精製手法により式Ⅶの化合物を得ることができる。

さらに、これを有機溶媒中で脱水することにより式Ⅰの化合物を得る。用いる脱水剤としては、チオニルクロリド、硫酸等が挙げられ、有機溶媒の具体例としてはベンゼン、クロロホルム、塩化メチレン等が挙げられる。反応温度は、室温から80℃前後まで加熱するのが好ましく、反応終了後は、抽出、乾燥、溶媒除去等の通常用いられる一般的な精製手法により式Ⅰの化合物を得ることができる。

上記のようにして得られた式Ⅰの化合物に、さらに必要に応じ、適宜脱メチル化、脱メトキシメチル化、還元等の操作を施してもかまわない。脱メチル化、脱メトキシメチル化、還元等は、上述したと同様の条件下で達成される。

反応終了後は、フラツシユカラムクロマトグラフィー、再結晶等の一般的な精製手法により、式Ⅰの化合物を得ることができる。カラムクロマトグラフィーの担体としては、シリカゲル等が挙げられ、溶出溶媒としては、酢酸エチル、n-ヘキサン、クロロホルム、ベンゼン等の有機溶媒を単独で、あるいはそれら2種以上の混合溶媒を用いることができる。また、再結晶の際の溶媒としては、上記と同様の溶媒を用いることができる。

また、上記のようにして得られた式Ⅰの化合物に、さらに必要に応じ、適宜脱メチル化、脱メトキシメチル化、還元等の操作を施してもかまわない。脱メチル化、脱メトキシメチル化、還元等は、上述したと同様の条件下で達成される。

次に実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明する。

更にまた、式Ⅰの化合物を得る他の方法としては、あらかじめ水酸基、メトキシ基、ニトロ基等で置換した無水フタル酸類と、式B



(Rは、上述と同様の意義を示す。)

で表される化合物(以下、式Bの化合物と称する)を酢酸ナトリウムの存在下で反応させる方法も挙げることができる。

無水フタル酸類の具体例としては、無水3-ニトロフタル酸、無水4-ニトロフタル酸等が挙げられ、式Bの化合物の具体例としては、無水酢酸、無水プロピオン酸、無水酪酸、無水吉草酸、無水カブロン酸等が挙げられる。反応温度としては、室温から使用する溶媒の沸点の温度まで加熱することが好ましい。また、無水の系で反応を行うので、酢酸ナトリウムも無水のものを用いるほうが好適である。

実施例1

ジイソプロピルアミン7.2 mlを無水テトラヒドロラン90 mlに溶解させた後、-10℃に冷却し、攪拌下1.6 M n-ブチルリチウム35.4 mlを加え、30分間攪拌した。さらにこの溶液を-70℃に冷却し、攪拌下具体例1で得た4.5-ジメトキシフタリド10.0 gの無水テトラヒドロラン溶液(200 ml)を加えて30分間攪拌した後、-40℃に温度を上げて塩化亜鉛8.42 gの無水テトラヒドロラン溶液(100 ml)を加え、1時間攪拌した。次いで-40℃でn-ブチルアルデヒド6.8 mlの無水テトラヒドロラン溶液(30 ml)を加え、30分間攪拌した後、室温で終夜攪拌した。この反応混合物を水5%塩酸水溶液にかけ、ジエチルエーテルで抽出(300 ml×2)、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去して茶色油状物を得た。これを、フラツシユカラムクロマトグラフィー(シリカゲル230-400メツシユ, 150 g; 径 6.5 cm, 長さ 10 cm; 溶出液, 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1, 0.2

kg/cm²)に付し、150 mlずつ分取して8~14番目のフラクションを合併し、黄色固体の4,5-ジメトキシ-3-(1-ヒドロキシブチル)-フタリド13.24gを得た(収率97%)。

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm⁻¹:

3488, 3004, 2952, 2932,
2860, 2844, 1746, 1614,
1502, 1456, 1444, 1402,
1358, 1284, 1226, 1108,
1078, 1022, 974, 958, 878,
838, 744, 644

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl₃):

0.88, 0.96 (3 H, t, J = 6.8 Hz),
1.20 - 1.70 (4 H, m),
1.92, 2.79
(1 H, d, J = 6.8, 10.0 Hz,
D₂O添加で消失),
3.95, 3.96, 3.98, 3.98 (6 H, s).

硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去して茶色油状物を得た。これをフラツシユカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 230-400メツシユ, 80g, 径4.5cm, 長さ10cm; 溶出液: クロロホルム: 塩化メチレン = 1:1, 0.2 kg/cm²)に付し、100 mlずつ分取して3~10番目のフラクションを合併し、無色油状物の4,5-ジメトキシ-3-(1-メタンスルホニルオキシブチル)-フタリド16.03gを得た(収率99%)。

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm⁻¹:

2960, 2876, 2840, 1770,
1726, 1614, 1500, 1462,
1352, 1282, 1226, 1176,
1088, 1076, 1010, 938, 922,
898, 800, 738, 526

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl₃):

0.84, 1.03 (3 H, t, J = 7.3 Hz),
1.20 - 2.10 (4 H, m),
2.55, 3.13 (3 H, s).

5.50, 5.53

(1 H, d, J = 2.2, 4.9 Hz),

7.09, 7.10 (1 H, d, J = 8.3 Hz),

7.64, 7.65 (1 H, d, J = 8.3 Hz)

マススペクトル:

M/Z (%) 266 (9, M⁺), 248 (3),
219 (4), 194 (100),
179 (37), 166 (24),
151 (20), 136 (12),
122 (14), 107 (16),
77 (26)

次に、この4,5-ジメトキシ-3-(1-ヒドロキシブチル)-フタリド12.42gをアルゴン置換した後、無水ベンゼン30 mlを加えて溶解し、無水ピリジン7.6 mlおよびメタンスルホニルクロライド7.2 mlを室温で加えて10分間攪拌し、さらに1時間加熱還流した。この反応混合物を室温にもどした後、水水にあげジエチルエーテルで抽出(300 ml×2)、水および飽和食塩水で洗浄、

3.97, 3.98, 3.99, 4.05 (6 H, s),
5.26, 5.41

[1 H, ddd, (J = 1.0, 1.5, 8.0 Hz),

(J = 2.0, 3.0, 10.0 Hz)],

5.55, 5.92

(1 H, d, J = 1.5 Hz, J = 2.0 Hz),

7.11, 7.12 (1 H, d, J = 8.3 Hz),

7.60, 7.64 (1 H, d, J = 8.3 Hz)

マススペクトル:

M/Z (%) 344 (4, M⁺),
248 (7), 219 (10),
206 (4), 193 (100),
179 (3), 163 (5),
150 (6), 135 (4),
122 (9), 79 (14),
55 (16)

さらに、この4,5-ジメトキシ-3-(1-メタンスルホニルオキシブチル)-フタリド16.03gをアルゴン置換した後、無水ベンゼン150 mlを加

えて溶解し、次いで1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン9.75mlを加え室温で10分間攪拌し、1時間加熱還流した。この反応混合物を室温にもどし、水2%塩酸水溶液100mlにあげ、エーテルで抽出(300ml×2)、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去し、黄色固体を得た。これをn-ヘキサンから再結晶し、白色針状晶の(Z)-4,5-ジメトキシ-3-ブチリデン-フタリド8.4gを得た。次いで母液を減圧留去した後、n-ヘキサンから再結晶して白色羽毛状晶の(E)-4,5-ジメトキシ-3-ブチリデン-フタリド165mgを得た。また、さらに母液をフラツシユカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 230-400メツシユ, 200g; 径4.5cm, 長さ25cm; 溶出液, 塩化メチレン; 0.2kg/cm²)に付すことにより、最終的に(Z)-4,5-ジメトキシ-3-ブチリデン-フタリド8.58g(収率74%)、(E)-4,5-ジメトキシ-3-ブチリデン-フタリド461mg(収率4.0%)を得た。

191(19), 176(8),
163(8), 148(6),
135(11), 133(6),
118(6), 105(9),
91(6), 77(11)

(E)-4,5-ジメトキシ-3-ブチリデン-フタリド

赤外線吸収スペクトル ν_{max} : cm⁻¹:

3096, 2976, 2948, 2868,
2840, 1784, 1766, 1668,
1612, 1588, 1496, 1466,
1434, 1374, 1332, 1280,
1266, 1220, 1192, 1102,
1074, 1018, 926, 888, 872,
828, 792, 732, 652, 580

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl₃):

1.00(3H, t, J = 7.3 Hz),
1.56(2H, tq, J = 7.3, 7.3 Hz),
2.73(2H, dt, J = 8.4, 7.3 Hz),

(Z)-4,5-ジメトキシ-3-ブチリデン-フタリド

赤外線吸収スペクトル ν_{max} : cm⁻¹:

2948, 2912, 2872, 2832,
1774, 1680, 1614, 1498,
1458, 1428, 1342, 1278,
1258, 1194, 1074, 1054,
1020, 992, 934, 888, 816,
786, 732, 654, 608

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl₃):

1.00(3H, t, J = 7.3 Hz),
1.56(2H, tq, J = 7.3, 7.3 Hz),
2.45(2H, dt, J = 7.9, 7.3 Hz),
3.95(3H, s), 3.97(3H, s),
5.98(1H, t, J = 7.9 Hz),
7.04(1H, d, J = 8.3 Hz),
7.62(1H, d, J = 8.3 Hz)

マススペクトル:

M/Z(%) 248(24, M⁺),
219(100), 206(18)

5.91(1H, t, J = 8.4 Hz),
7.12(1H, d, J = 8.3 Hz),
7.67(1H, d, J = 8.3 Hz)

マススペクトル:

M/Z(%) 248(29, M⁺),
219(100), 206(18),
191(12), 176(4),
163(4), 148(3),
135(4), 133(2),
131(2), 105(3),
77(3)

実施例2

実施例1で得た(Z)-4,5-ジメトキシ-3-ブチリデン-フタリド7.5gをアルゴン置換し、無水塩化メチレン75mlを加えて溶解させた後、氷冷下0.8M三臭化ホウ素の塩化メチレン溶液151mlを加え、30分間攪拌し、さらに室温で3時間攪拌した。この反応混合物を氷水にあげ、塩化メチレンで抽出し、次いで酢酸エチルで抽出

(300 ml × 2)、抽出液を合併して飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去して黄色固体を得た。これをフラツシユカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、230-400メツシユ、35g; 径 4.5 cm, 長さ 5 cm; 溶出液、アセトン:酢酸エチル = 1:10, 0.2 kg/cm²)に付し、50 ml ずつ分取して12~23番目のフラクションを合併し、4,5-ジヒドロキシ-3-ブチリデンフタリド5.38gを得た(収率81%)。

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

3388, 3170, 2960, 2932,
2872, 1724, 1678, 1626,
1614, 1530, 1512, 1456,
1394, 1332, 1302, 1256,
1192, 1156, 1098, 1040,
926, 780, 726

実施例3

ジイソプロピルアミン5.5 mlを無水テトラヒドロラン70 mlに溶解させた後、-10℃に冷却し、撹拌下1.6M n-ブチルリチウム27.0 mlを加え、30分間撹拌した。さらにこの溶液を-10℃で撹拌下、具体例2で得た4,6-ジメトキシ-5-メトキシメトキシフタリド10.0gの無水テトラヒドロラン溶液(120 ml)を加えて10分間撹拌した後、0℃に温度を上げて1時間撹拌し、塩化亜鉛6.7gの無水テトラヒドロラン溶液(100 ml)を加え、30分間撹拌した。次いで-40℃に冷却し、n-ブチルアルデヒド5.2 mlの無水テトラヒドロラン溶液(20 ml)を加え、30分間撹拌した後、室温で終夜撹拌した。この反応混合物を水2%塩酸水溶液にあげ、ジエチルエーテルで抽出(400 ml × 2)、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去して茶色油状物を得た。これを、フラツシユカラムクロマトグラフィー(シリカゲル230-400メツシユ、300g; 径 6.5 cm, 長さ

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CD₃OD):

1.00 (3H, t, J = 7.3 Hz),
1.56 (2H, tq, J = 7.3, 7.3 Hz),
2.41 (2H, dt, J = 7.8, 7.3 Hz),
5.95 (1H, t, J = 7.8 Hz),
6.95 (1H, d, J = 8.1 Hz),
7.23 (1H, d, J = 8.1 Hz)

マススペクトル:

M/Z (%) 220 (34, M⁺),

191 (100), 178 (60),
163 (27), 150 (5),
145 (6), 135 (8),
117 (4), 108 (6),
89 (5), 77 (4),
55 (9)

20 cm; 溶出液、酢酸エチル:n-ヘキサン = 2:3, 0.2 kg/cm²)に付し、80 ml ずつ分取して18~34番目のフラクションを合併し、無色油状物の4,6-ジメトキシ-5-メトキシメトキシ-3-(1-ヒドロキシブチル)-フタリド4.98gを得た(収率39%)。

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

3476, 1956, 1764, 1616,
1480, 1426, 1344, 1160,
1112, 1086, 1020, 942,
854, 766

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl₃):

0.88, 0.97 (3H, t; J = 6.8 Hz),
1.20 - 1.65 (4H, m),
1.84, 2.77 (1H, d, J = 9.3 Hz,
J = 7.0 Hz, D₂O添加で消失),
3.60 (3H, s),
3.91, 3.92, 3.98, 3.99 (6H, s),
3.80 - 4.05 (1H, m),

5.20, 5.23, 5.29, 5.32
(2 H, d, J = 6.0 Hz).

5.46, 5.49
(1 H, d, J = 1.7 Hz, J = 4.9 Hz).

7.17, 7.18 (1 H, s)

マススペクトル:

M/Z (%) 326 (1, M⁺),
308 (1), 279 (4),
264 (9), 254 (25),
235 (2), 224 (4),
222 (4), 209 (30),
192 (4), 167 (9),
149 (18), 113 (8),
45 (100)

次に、この4,6-ジメトキシ-5-メトキシメトキシ-3-(1-ヒドロキシブチル)-フタリド2.33gをアルゴン置換した後、無水ベンゼン5mlを加えて溶解し、無水ピリジン1.1mlおよび

804, 764, 558, 526

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl₃):

0.85, 1.03 (3 H, t, J = 7.3 Hz),
0.95 - 1.80, 1.90 - 2.10 (4 H, m),
2.54, 3.14 (3 H, s),
3.59, 3.60 (3 H, s),
3.92, 3.93, 4.01, 4.07 (6 H, s),
5.17, 5.20, 5.21, 5.24 (2 H, s),
5.25, 5.35
(1 H, ddd, J = 1.5, 3.0, 10.0 Hz,
J = 2.2, 3.0, 10.0 Hz),
5.53, 5.89

(1 H, d, J = 1.5 Hz, J = 2.2 Hz),

7.16, 7.17 (1 H, s)

マススペクトル:

M/Z (%) 404 (5, M⁺),
372 (2), 309 (2),
308 (2), 279 (2),
264 (33), 253 (4),

メタンスルホンクロリド1.1mlを室温に加えて10分間攪拌し、さらに15分間加熱還流した。この反応混合物を室温にもどした後、水水にあげてジエチルエーテルで抽出(100ml×2)、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去して黄色油状物を得た。これをフラツシユカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 230-400メツシュ, 80g, 径4.5cm, 長さ10cm; 溶出液, 酢酸エチル:n-ヘキサン=2:3, 0.2kg/cm²)に付し、50mlずつ分取して8~11番目のフラクションを合併し、白色アモルファスの4,6-ジメトキシ-5-メトキシメトキシ-3-(1-メタンスルホンオキシブチル)-フタリド1.91gを得た(収率66%)。

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm⁻¹:

3024, 2952, 2870, 2840,
1770, 1620, 1480, 1430,
1354, 1250, 1176, 1162,
1116, 1106, 1080, 1028,
966, 942, 918, 896, 852,

235 (10), 223 (4),

209 (6), 45 (100)

さらに、この4,6-ジメトキシ-5-メトキシメトキシ-3-(1-メタンスルホンオキシブチル)-フタリド1.66gをアルゴン置換した後、無水ベンゼン13mlを加えて溶解し、次いで1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン0.92mlを加え室温で10分間攪拌し、1時間加熱還流した。この反応混合物を室温にもどし、水2%塩酸水溶液50mlにあげ、ジエチルエーテルで抽出(100ml×2)、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去し、黄色油状物を得た。これをフラツシユカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 230-400メツシュ, 200g; 径4.5cm, 長さ25cm; 溶出液, 塩化メチレン:クロロホルム=1:1; 0.2kg/cm²)に付し、30mlずつ分取して8~29番目のフラクションを合併し、無色油状物の(Z)-4,6-ジメトキシ-5-メトキシメトキシ-3-ブチリデンフタリ

ド802mgを得た(収率63%)。また、31~42番目のフラクションを合併して、無色油状物の(E)-4,6-ジメトキシ-5-メトキシメトキシ-3-ブチリデンフタリド182mgを得た(収率14%)。

(Z)-4,6-ジメトキシ-5-メトキシメトキシ-3-ブチリデン-フタリド

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

2956, 1870, 2840, 1776,
1681, 1609, 1481, 1429,
1398, 1337, 1267, 1207,
1161, 1130, 1100, 1044,
1022, 991, 960, 936, 766

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl_3):

0.99 (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$),
1.55 (2H, tq, $J = 7.3, 7.3 \text{ Hz}$),
2.44 (2H, dt, $J = 7.9, 7.3 \text{ Hz}$),
3.62 (3H, s), 3.92 (3H, s),
3.98 (3H, s), 5.22 (2H, s),

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl_3):

1.00 (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$),
1.56 (2H, tq, $J = 7.3, 7.3 \text{ Hz}$),
2.70 (2H, dt, $J = 8.4, 7.3 \text{ Hz}$),
3.63 (3H, s), 3.93 (3H, s),
3.94 (3H, s), 5.22 (2H, s),
5.83 (1H, t, $J = 8.4 \text{ Hz}$),
7.20 (1H, s)

マススペクトル:

M/Z (%) 308 (7, M^+),
279 (5), 265 (3),
263 (4), 249 (3),
246 (2), 235 (2),
233 (3), 221 (1),
217 (1), 207 (1),
93 (1), 45 (100)

5.84 (1H, t, $J = 7.9 \text{ Hz}$),

7.15 (1H, s)

マススペクトル:

M/Z (%) 308 (7, M^+),
279 (5), 265 (3),
263 (4), 249 (3),
246 (2), 235 (2),
233 (3), 221 (1),
217 (1), 207 (1),
205 (1), 93 (1),
45 (100)

(E)-4,6-ジメトキシ-5-メトキシメトキシ-3-ブチリデンフタリド

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

2956, 1770, 1664, 1610,
1480, 1430, 1370, 1336,
1238, 1204, 1160, 1112,
1072, 1040, 968, 936,
848, 766

実施例4

実施例3で得た(Z)-4,6-ジメトキシ-5-メトキシメトキシ-3-ブチリデンフタリド

1.23gにジオキサン10mlを加えて溶解させた後、リン酸2mlを加え室温で10分間攪拌し、さらに10分間加熱還流した。この反応液を室温にもどし、水1lを加えて結晶を析出させ、濾取して白色微針状晶の(Z)-4,6-ジメトキシ-5-ヒドロキシ-3-ブチリデンフタリド873mgを得た(収率83%)。

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

3384, 2988, 2948, 2864,
2832, 1744, 1680, 1614,
1596, 1502, 1480, 1458,
1428, 1372, 1336, 1280,
1228, 1204, 1180, 1152,
1098, 1052, 1018, 960,
924, 868, 780, 754, 706,
528

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl₃):

0.98 (3 H, t, J = 7.3 Hz),
 1.55 (2 H, tq, J = 7.3, 7.3 Hz),
 2.44 (2 H, dt, J = 7.9, 7.3 Hz),
 3.98 (3 H, s), 4.03 (3 H, s),
 5.85 (1 H, t, J = 7.9 Hz),
 6.12 (1 H, s, D₂O 添加で消失),
 7.26 (1 H, s)

マススペクトル:

M/Z (%) 264 (30, M⁺),
 235 (100), 222 (9),
 207 (14), 192 (2),
 179 (3), 164 (2),
 149 (2), 137 (3),
 55 (4)

実施例 5

実施例 3 で得た (E)-4,6-ジメトキシ-5-メ
 トキシメトキシ-3-ブチリデンフタリド 145 mg

5.83 (1 H, t, J = 8.4 Hz),
 6.14 (1 H, s, D₂O 添加で消失),
 7.17 (1 H, s)

マススペクトル:

M/Z (%) 264 (29, M⁺),
 235 (100), 222 (9),
 207 (14), 192 (2),
 179 (4), 164 (2),
 149 (3), 137 (3),
 55 (4)

(以下余白)

にジオキサン 1 ml を加えて溶解させた後、リン酸
 0.25 ml を加え室温で 10 分間攪拌し、さらに
 10 分間加熱還流した。この反応液を室温にもど
 し、水 100 ml を加えて結晶を析出させ、濾取し
 て白色微針状品の (E)-4,6-ジメトキシ-5-ヒ
 ドロキシ-3-ブチリデンフタリド 91 mg を得た (収
 率 73%)。

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm⁻¹:

3448, 2952, 2868, 2844,
 1782, 1666, 1620, 1502,
 1478, 1436, 1376, 1332,
 1266, 1190, 1154, 1108,
 1044, 1026, 928, 866,
 848, 782, 750, 556

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl₃):

1.00 (3 H, t, J = 7.3 Hz),
 1.55 (2 H, tq, J = 7.3, 7.3 Hz),
 2.71 (2 H, dt, J = 8.4, 7.3 Hz),
 4.00 (3 H, s), 4.02 (3 H, s),

実施例 6

3-メトキシベンジルアルコール 3.0 g を窒素
 置換した後、無水 n-ヘキサン 75 ml およびテトラ
 メチルエチレンジアミン 6.9 ml を加えて溶解さ
 せた。この溶液に 1.6 M n-ブチルリチウム
 28.5 ml を加え、室温で 10 分間攪拌した後、
 油浴上で 5 時間加熱還流した。得られた赤褐色の
 懸濁液を -78℃ に冷却した後、プロピオンアル
 デヒド 2.52 g の無水 n-ヘキサン溶液 (15 ml) を
 加え、-78℃ で 1 時間攪拌した後、室温で終夜
 攪拌した。この反応混合物に含水ジエチルエー
 テル 50 ml を加えて反応を終了させた後、冷却下、
 希塩酸を加えて酸性とし、ジエチルエーテルで抽
 出 (150 ml × 2)、水および飽和食塩水で洗浄、
 硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去し、黄
 色油状物を得た。この油状物をフラツシユカラム
 クロマトグラフィー (シリカゲル, 230-400
 メツシユ, 300 g, 径 6.5 cm, 長さ 20 cm; 溶出
 液, 酢酸エチル:クロロホルム = 1:1) に付し、
 50 ml ずつ分取して、12~14 番目のフラクシ

ヨンを合併し、3-メトキシ-2-(1-ヒドロキシプロピル)-ベンジルアルコール1.93gを得た(収率45%)。

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

3384, 2964, 2932, 2872,
2836, 1584, 1464, 1254,
1076, 1040, 1012, 964, 744

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl_3):

0.93 (3H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$),
2.62 - 3.02 (2H, m),
3.50 (1H, bs, D_2O 添加で消失),
3.85 (1H, bs, D_2O 添加で消失),
3.82 (3H, s),
4.53 (1H, d, $J = 12.0 \text{ Hz}$),
4.69 (1H, d, $J = 12.0 \text{ Hz}$),
4.94 (1H, bs),
6.84 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$),
6.94 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$),
7.19 (1H, dd, $J = 8.0, 8.0 \text{ Hz}$)

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

3348, 2976, 2940, 2844,
1738, 1614, 1494, 1304,
1282, 1136, 1056, 928,
868, 754

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl_3):

0.86 (3H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$),
1.70 - 2.60 (1H, br, D_2O 添加で消失),
2.36 (2H, q, $J = 7.0 \text{ Hz}$),
3.94 (3H, s),
7.15 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$),
7.44 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$),
7.52 (1H, dd, $J = 8.0, 8.0 \text{ Hz}$)

マススペクトル:

M/Z (%) 208 (2, M^+),
179 (100)

マススペクトル:

M/Z (%) 196 (1, M^+),
167 (28), 149 (100),
91 (33)

次に、3-メトキシ-2-(1-ヒドロキシプロピル)-ベンジルアルコール100mgを無水ピリジン1mlに溶解させた後、過マンガン酸テトラブチルアンモニウム515mgの無水ピリジン溶液(4ml)を攪拌下、室温で滴下し、さらに室温で2時間攪拌した。この反応混合物を氷冷下希塩酸中にあげ、酸性として、ジエチルエーテルで抽出(50ml \times 2)、エーテル層を5%水酸化ナトリウム溶液で抽出し、氷冷下、希塩酸で徐々に酸性とし、ベンゼンで抽出(50ml \times 3)、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去して、白色針状晶の3-メトキシ-2-プロピオニル-安息香酸75mgを得た(収率70%)。

3-メトキシ-2-プロピオニル-安息香酸54mgを無水ベンゼン0.3mlに溶解させた後、室温で塩化チオニル0.06mlを加え、30分間攪拌し、さらに油浴上で30分間加熱した。この反応混合物を減圧除去して過剰の塩化チオニルを除き、結晶性の固体を得た。これをフラツシユカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 230-400メツシユ, 50g; 径 3.5cm, 長さ 10cm; 溶出液, クロロホルム)に付し、(Z)-4-メトキシ-3-エチリデンフタリド37mgを得た(収率75%)。

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

3012, 2980, 2944, 2840,
1764, 1684, 1600, 1494,
1434, 1304, 1274, 1042,
998, 756

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl_3):

2.01 (3H, d, $J = 7.3 \text{ Hz}$),
3.98 (3H, s),
5.99 (1H, q, $J = 7.3 \text{ Hz}$),

7.12 (1 H, dd, J = 1.5, 7.5 Hz),
 7.41 (1 H, dd, J = 7.5, 7.5 Hz),
 7.47 (1 H, dd, J = 1.5, 7.5 Hz)

マススペクトル:

M/Z (%) 190 (100, M⁺),
 175 (9), 171 (10),
 161 (22), 147 (13),
 144 (14), 134 (25),
 133 (25), 131 (13),
 105 (19), 104 (21),
 76 (25)

実施例 7

3-メトキシベンジルアルコール 3.0 g を窒素置換した後、無水 n-ヘキサン 7.5 ml およびテトラメチルエチレンジアミン 6.9 ml を加えて溶解させた。この溶液に 1.6 M n-ブチルリチウム 28.5 ml を加え、室温で 10 分間攪拌した後、油浴上で 5 時間加熱還流した。得られた赤褐色の懸濁液を -78℃ に冷却した後、n-ブチルアルデ

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl₃):

0.91 (3 H, t, J = 3.0 Hz),
 1.04 - 2.04 (4 H, m),
 3.50 (1 H, bs, D₂O 添加で消失),
 3.83 (3 H, s),
 3.84 (1 H, bs, D₂O 添加で消失),
 4.53 (1 H, d, J = 12.0 Hz),
 4.70 (1 H, d, J = 12.0 Hz),
 5.04 (1 H, bs),
 6.85 (1 H, d, J = 8.0 Hz),
 6.95 (1 H, d, J = 8.0 Hz),
 7.19 (1 H, dd, J = 8.0, 8.0 Hz)

マススペクトル:

M/Z (%) 210 (1, M⁺),
 167 (29), 149 (100),
 91 (26)

次に、3-メトキシ-2-(1-ヒドロキシブチル)-ベンジルアルコール 150 mg を無水ピリジン 1 ml

ヒド 3.1 g の無水 n-ヘキサン溶液 (15 ml) を加え、-78℃ で 1 時間攪拌した後、室温で終夜攪拌した。この反応混合物に含水ジエチルエーテル 50 ml を加えて反応を終了させた後、冷却下、希塩酸を加えて酸性とし、ジエチルエーテルで抽出 (150 ml × 2)、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去し、黄色油状物を得た。この油状物をフラツシユカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 230-400 メツシユ, 300 g, 径 6.5 cm, 長さ 20 cm; 溶出液、酢酸エチル:クロロホルム = 1:2) に付し、50 ml ずつ分取して、13-18 番目のフラクションを合併し、3-メトキシ-2-(1-ヒドロキシブチル)-ベンジルアルコール 2.13 g を得た (収率 47%)。

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm⁻¹:

3384, 2956, 2868, 1584,
 1468, 1256, 1078, 1060,
 1026, 786, 744

に溶解させた後、過マンガン酸テトラブチルアンモニウム 695 mg の無水ピリジン溶液 (4 ml) を攪拌下、室温で滴下し、さらに室温で 2 時間攪拌した。この反応混合物を氷冷下希塩酸中にあけ、酸性として、ジエチルエーテルで抽出 (50 ml × 2)、エーテル層を 6% 水酸化ナトリウム溶液 30 ml で抽出し、氷冷下、希塩酸で徐々に酸性とし、ベンゼンで抽出 (50 ml × 3)、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去して、無色油状物の 3-メトキシ-2-ブチルル-安息香酸 115 mg を得た (収率 73%)。

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm⁻¹:

3348, 2952, 2872, 2844,
 1744, 1616, 1492, 1276,
 1138, 1058, 932, 858, 756

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl₃):

0.91 (3 H, t, J = 7.0 Hz),
 1.15 - 1.45 (2 H, m),
 2.31 (2 H, t, J = 7.0 Hz),

1.95 - 2.80 (1 H, br, D₂O 添加で消失),
 3.94 (3 H, s),
 7.14 (1 H, d, J = 8.0 Hz),
 7.44 (1 H, d, J = 8.0 Hz),
 7.52 (1 H, dd, J = 8.0, 8.0 Hz)

マススペクトル:

M/Z (%) 222 (2, M⁺),
 179 (100)

3-メトキシ-2-ブチリル-安息香酸 1.21 g を無水ベンゼン 5 ml に溶解させた後、室温で塩化チオニル 1.2 ml を加え、30 分間攪拌し、さらに油浴上で 30 分間加熱した。この反応混合物を減圧除去して過剰の塩化チオニルを除き、結晶性の固体を得た。これをフラツシユカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 230-400 メツシュ, 80 g; 径 4.5 cm, 長さ 10 cm; 溶出液, クロロホルム)に付し、(Z)-4-メトキシ-3-プロピリデンフタリド 792 mg を得た(収率 71%)。

実施例 8

3-メトキシベンジルアルコール 5.0 g を窒素置換した後、無水 n-ヘキサン 130 ml およびテトラメチルエチレンジアミン 11.4 ml を加えて溶解させた。この溶液に 1.6 M n-ブチルリチウム 47.3 ml を加え、室温で 10 分間攪拌した後、油浴上で 5 時間加熱還流した。得られた赤褐色の懸濁液を -78℃ に冷却した後、n-バレルアルデヒド 6.2 g の無水 n-ヘキサン溶液(20 ml)を加え、-78℃ で 1 時間攪拌した後、室温で終夜攪拌した。この反応混合物に含水ジエチルエーテル 50 ml を加えて反応を終了させた後、冷却下、希塩酸を加えて酸性とし、ジエチルエーテルで抽出(200 ml × 2)、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去し、黄色油状物を得た。この油状物をフラツシユカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 230-400 メツシュ, 380 g, 径 6.5 cm, 長さ 25 cm; 溶出液, 酢酸エチル:クロロホルム = 1:2)に付し、50

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

2956, 2872, 2840, 1768,
 1682, 1604, 1494, 1432,
 1294, 1270, 1042, 986,
 746

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl₃):

1.14 (3 H, t, J = 7.5 Hz),
 2.49 (2 H, dq, J = 8.0, 7.5 Hz),
 3.99 (3 H, s),
 5.96 (1 H, t, J = 8.0 Hz),
 7.12 (1 H, dd, J = 1.5, 7.5 Hz),
 7.42 (1 H, dd, J = 7.5, 7.5 Hz),
 7.48 (1 H, dd, J = 1.5, 7.5 Hz)

マススペクトル:

M/Z (%) 204 (50, M⁺),
 189 (100), 176 (11),
 161 (14), 134 (13),
 105 (8), 76 (11)

ml ずつ分取して、15~24 番目のフラクションを合併し、3-メトキシ-2-(1-ヒドロキシベンチル)-ベンジルアルコール 4.72 g を得た(収率 58%)。

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

3410, 2952, 2928, 2860,
 1584, 1465, 1254, 1038,
 1014, 754

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl₃):

0.89 (3 H, t, J = 3.0 Hz),
 0.96 - 2.04 (6 H, m),
 2.96 (1 H, bs, D₂O 添加で消失),
 3.64 (1 H, bs, D₂O 添加で消失),
 3.85 (3 H, s),
 4.58 (1 H, d, J = 12.0 Hz),
 4.75 (1 H, d, J = 12.0 Hz),
 5.05 (1 H, bs),
 6.87 (1 H, d, J = 8.0 Hz),
 6.96 (1 H, d, J = 8.0 Hz),

7.21 (1 H, dd, J = 8.0, 8.0 Hz)

マスペクトル:

M/Z (%) 224 (1. M⁺).

167 (27), 149 (100),

91 (19)

次に、3-メトキシ-2-(1-ヒドロキシベンチル)-ベンジルアルコール3.01gを無水ピリジン20mlに溶解させた後、過マンガン酸テトラブチルアンモニウム12.09gの無水ピリジン溶液(40ml)を攪拌下、室温で滴下し、さらに室温で2時間攪拌した。この反応混合物を水冷下、少量の亜硫酸ナトリウムを含む希塩酸中にあけ、酸性として、ジエチルエーテルで抽出(300ml×2)、エーテル層を5%水酸化ナトリウム溶液100mlで抽出し、水冷下、希塩酸で徐々に酸性とし、ベンゼンで抽出(300ml×2)、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去して、無色油状物の3-メトキシ-2-バレリル-安息香酸2.35gを得た(収率74%)。

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl₃):

0.85 (3 H, t, J = 7.0 Hz),

1.05 - 1.40 (4 H, m),

2.32 (2 H, t, J = 7.0 Hz),

3.93 (3 H, s),

3.50 - 3.98 (1 H, br, D₂O添加で消失),

7.14 (1 H, dd, J = 1.0, 8.0 Hz),

7.42 (1 H, dd, J = 1.0, 8.0 Hz),

7.50 (1 H, dd, J = 8.0, 8.0 Hz)

マスペクトル:

M/Z (%) 236 (1. M⁺),

179 (100)

3-メトキシ-2-バレリル-安息香酸2.08gを加え、加水ベンゼン10mlに溶解させた後、室温で塩化チオニル2.0mlを加え、30分間攪拌し、さらに油浴上で30分間加熱した。この反応混合物を減圧除去して過剰の塩化チオニルを除き、結晶性の固体を得た。これをフラツシユカラムクロマト

赤外線吸収スペクトル cm^{-1} :

3288, 2952, 2928, 2868,

1726, 1614, 1492, 1278,

1158, 1056, 852, 756

(以下余白)

グラフィー(シリカゲル, 230-400メツシユ,

80g; 径 4.5 cm, 長さ 10 cm; 溶出液, クロロホルム)に付し、(2)-4-メトキシ-3-ブチリデン-

フタリド1.52gを得た(収率78%)。

赤外線吸収スペクトル cm^{-1} :

2952, 2864, 1768, 1682,

1604, 1494, 1434, 1282,

1042, 746

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl₃):

0.99 (3 H, t, J = 7.3 Hz),

1.55 (2 H, tq, J = 7.3, 7.3 Hz),

2.45 (2 H, dt, J = 8.0, 7.3 Hz),

3.99 (3 H, s),

5.97 (1 H, t, J = 8.0 Hz),

7.13 (1 H, dd, J = 1.5, 7.5 Hz),

7.42 (1 H, dd, J = 7.5, 7.5 Hz),

7.48 (1 H, dd, J = 1.5, 7.5 Hz).

マススペクトル:

M/Z(%) 218(23, M⁺),
 189(100), 176(6),
 161(12), 131(10),
 105(10), 76(15)

(以下余白)

を合併し、3-メトキシ-2-(1-ヒドロキシヘキシル)-ベンジルアルコール2.26gを得た(収率44%)。

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

3292, 2956, 2928, 2852,
 1582, 1468, 1262, 1054,
 1004, 798, 748

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl_3):

0.86(3H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$),
 0.96-2.00(8H, m),
 3.60(1H, bs, D_2O 添加で消失),
 3.81(3H, s),
 4.04(1H, bs, D_2O 添加で消失),
 4.51(1H, d, $J = 12.0 \text{ Hz}$),
 4.68(1H, d, $J = 12.0 \text{ Hz}$),
 5.02(1H, bs),
 6.83(1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$),
 6.93(1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$),
 7.18(1H, dd, $J = 8.0, 8.0 \text{ Hz}$)

実施例9

3-メトキシベンジルアルコール8.0gを窒素置換した後、無水n-ヘキサン75mlおよびテトラメチルエチレンジアミン6.9mlを加えて溶解させた。この溶液に1.6M n-ブチルリチウム28.5mlを加え、室温で10分間攪拌した後、油浴上で5時間加熱還流した。得られた赤褐色の懸濁液を-78℃に冷却した後、n-カプロアルデヒド4.6gの無水n-ヘキサン溶液(15ml)を加え、-78℃で1時間攪拌した後、室温で終夜攪拌した。この反応混合物に含水ジエチルエーテル50mlを加えて反応を終了させた後、冷却下、希塩酸を加えて酸性とし、ジエチルエーテルで抽出(150ml×2)、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去し、黄色油状物を得た。この油状物をフラツシユカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 230-400メツシユ, 300g, 径6.5cm, 長さ20cm; 溶出液、酢酸エチル:クロロホルム=1:2)に付し、50mlずつ分取して、12~18番目のフラクション

マススペクトル:

M/Z(%) 238(1, M⁺),
 167(21), 149(100),
 91(25)

次に、3-メトキシ-2-(1-ヒドロキシヘキシル)-ベンジルアルコール329mgを無水ピリジン2mlに溶解させた後、過マンガン酸テトラブチルアンモニウム1.35gの無水ピリジン溶液(6ml)を攪拌下、室温で滴下し、さらに室温で2時間攪拌した。この反応混合物を水冷下、少量の亜硫酸ナトリウムを含む希塩酸中にあけ、酸性として、ジエチルエーテルで抽出(50ml×2)、エーテル層を5%水酸化ナトリウム溶液50mlで抽出し、水冷下、希塩酸で徐々に酸性とし、ベンゼンで抽出(100ml×2)、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去して、無色油状物の3-メトキシ-2-ヘキサノイル-安息香酸275mgを得た(収率80%)。

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

3328, 2952, 2928, 2864,
1772, 1614, 1492, 1276,
1140, 1050, 926, 866, 764

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl_3):

0.83 (3 H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$),
1.03 - 1.47 (6 H, m),
2.10 - 2.50 (2 H, m),
3.90 (3 H, s),
5.05 - 6.20 (1 H, br. D₂O 添加で消失),
7.12 (1 H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$),
7.35 - 7.55 (2 H, m)

マススペクトル:

M/Z (%) 250 (1, M^+),
179 (100)

3-メトキシ-2-ヘキサノイル-安息香酸

1.04 g を無水ベンゼン 4 ml に溶解させた後、室

5.96 (1 H, t, $J = 8.0 \text{ Hz}$),
7.12 (1 H, dd, $J = 1.5, 7.5 \text{ Hz}$),
7.42 (1 H, dd, $J = 7.5, 7.5 \text{ Hz}$),
7.48 (1 H, dd, $J = 1.5, 7.5 \text{ Hz}$),

マススペクトル:

M/Z (%) 232 (21, M^+),
189 (100), 176 (26),
161 (10), 131 (7),
105 (14), 76 (5)

実施例 10

3-メトキシベンジルアルコール 1.38 g を窒素置換した後、無水 *n*-ヘキサン 20 ml およびテトラメチルエチレンジアミン 3.2 ml を加えて溶解させた。この溶液に 1.6 M *n*-ブチルリチウム 13.2 ml を加え、室温で 10 分間撹拌した後、油浴上で 5 時間加熱還流した。得られた赤褐色の懸濁液を -78°C に冷却した後、5-ホルミル-吉草酸エチルエステル 1.74 g の無水 *n*-ヘキサン溶液 (5 ml) を加え、 -78°C で 30 分間撹拌した後、

温で塩化チオニル 0.9 ml を加え、30 分間撹拌し、さらに油浴上で 30 分間加熱した。この反応混合物を減圧除去して過剰の塩化チオニルを除き、結晶性の固体を得た。これをフラツシユカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 230-400 メツシユ, 80 g; 径 4.5 cm, 長さ 10 cm; 溶出液, クロロホルム) に付し、5.0 ml ずつ分取して 5~8 番目のフラクションを合併し、(2)-4-メトキシ-3-ベンチリデンフタリド 719 mg を得た (収率 74%)。

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

2948, 2920, 2848, 1764,
1682, 1604, 1496, 1434,
1294, 1274, 1042, 988, 746

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl_3):

0.94 (3 H, d, $J = 7.3 \text{ Hz}$),
1.30 - 1.60 (4 H, m),
2.48 (2 H, dt, $J = 8.0, 7.3 \text{ Hz}$),
3.99 (3 H, s),

室温で 1 時間撹拌した。この反応混合物に含水ジエチルエーテル 20 ml を加えて反応を終了させた後、冷却下、2% 塩酸を加えて弱酸性とし、ジエチルエーテルで抽出 (100 ml \times 2)、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去し、黄色油状物を得た。この油状物をフラツシユカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 230-400 メツシユ, 300 g; 径 4.5 cm, 長さ 25 cm; 溶出液, 酢酸エチル: クロロホルム = 1:2) に付し、5.0 ml ずつ分取して、15~18 番目のフラクションを合併し、6-(2-ヒドロキシメチル-6-メトキシフェニル)-6-ヒドロキシヘキサン酸エチル 645 mg を得た (収率 22%)。

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

3432, 2940, 2864, 1730,
1584, 1466, 1374, 1256,
1182, 1074, 1028, 782, 746

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl_3):

1.23 (3 H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$),

1.30 - 2.05 (6 H, m),
 2.27 (2 H, t, J = 7.0 Hz),
 3.50 (1 H, bs, D₂O 添加で消失),
 3.83 (3 H, s),
 3.93 (1 H, bs, D₂O 添加で消失),
 4.09 (2 H, q, J = 7.0 Hz),
 4.53 (1 H, d, J = 12.0 Hz),
 4.72 (1 H, d, J = 12.0 Hz),
 5.03 (1 H, bs),
 6.85 (1 H, d, J = 8.0 Hz),
 6.94 (1 H, d, J = 8.0 Hz),
 7.19 (1 H, dd, J = 8.0, 8.0 Hz)

マススペクトル:

M/Z (%) 278 (12, M⁺),
 233 (8), 167 (34),
 149 (100), 91 (16)

次に、6-(2-ヒドロキシメチル-6-メトキシ
 フェニル)-6-ヒドロキシヘキサノ酸エチル
 600 mgを無水ピリジン 8 mlに溶解させた後、過

4.06 (2 H, q, J = 7.0 Hz),
 7.14 (1 H, d, J = 8.0 Hz),
 7.24 - 7.68 (2 H, m)

マススペクトル:

M/Z (%) 308 (1, M⁺),
 256 (38), 179 (100),
 149 (27), 135 (78),
 101 (27)

3-メトキシ-2-(5-エトキシカルボニルバレ
 リル)-安息香酸 500 mgを無水ベンゼン 3 mlに溶
 解させた後、室温で塩化チオニル 0.35 mlを加
 え、30分間攪拌し、さらに油浴上で30分間加
 熱した。この反応混合物を減圧除去して過剰の塩
 化チオニルを除き、茶色油状物を得た。これをフ
 ラツシユカラムクロマトグラフィー(シリカゲル,
 230-400メツシュ, 160g; 径 4.5 cm, 長
 さ 20 cm; 溶出液, 酢酸エチル:n-ヘキサノ
 1:2.5)に付し、50 mlずつ分取して11~
 13番目のフラクションを合併し、(Z)-4-メト

マンガノ酸テトラブチルアンモニウム 1.82 gの
 無水ピリジン溶液(6 ml)を攪拌下、室温で滴下し、
 さらに室温で2時間攪拌した。この反応混合物を
 氷冷下、少量の亜硫酸ナトリウムを含む希塩酸中
 にあけ、酸性として、ベンゼンで抽出(100 ml
 × 2)、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで
 乾燥、溶媒を減圧除去して、黄色油状物の3-メ
 トキシ-2-(5-エトキシカルボニルバレリル)-安
 息香酸 508 mgを得た(収率 81%)。

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm⁻¹:

3416, 2936, 1730, 1658,
 1596, 1468, 1276, 1180,
 1060, 762, 728

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl₃):

1.00 - 1.80 (1 H, br, D₂O 添加で消失),
 1.20 (3 H, t, J = 7.0 Hz),
 1.30 - 1.80 (4 H, m),
 2.10 - 2.48 (4 H, m),
 3.92 (3 H, s),

キシ-3-(4-エトキシカルボニルブチリデン)フ
 クリド 273 mgを得た(収率 58%)。

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm⁻¹:

2980, 2944, 1764, 1730,
 1684, 1604, 1496, 1434,
 1272, 1160, 1040, 988, 746

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl₃):

1.25 (3 H, t, J = 7.3 Hz),
 1.88 (2 H, tt, J = 7.3, 7.3 Hz),
 2.39 (2 H, t, J = 7.3 Hz),
 2.51 (2 H, dt, J = 8.0, 7.3 Hz),
 3.99 (3 H, s),
 4.13 (2 H, q, J = 7.3 Hz),
 5.93 (1 H, t, J = 8.0 Hz),
 7.06 - 7.10 (1 H, a),
 7.40 - 7.48 (2 H, m)

マススペクトル:

M/Z(%) 290(23, M⁺),
 245(12), 216(8),
 202(100), 189(19),
 174(6), 161(3),
 131(3), 83(14)

(以下余白)

6.00(1H, q, J = 7.3 Hz),
 7.11(1H, dd, J = 1.5, 7.5 Hz),
 7.31(1H, d, J = 7.5 Hz),
 7.36(1H, dd, J = 7.5, 7.5 Hz)

マススペクトル:

M/Z(%) 176(100, M⁺),
 148(20), 147(19),
 120(63), 92(24),
 74(11)

実施例12

実施例7で得た(Z)-4-メトキシ-3-プロピリデンフタリド200mgをアルゴン置換した後、無水塩化メチレン2.5mlを加えて溶解させ、これに水冷撹拌下で、0.8M三臭化ホウ素の塩化メチレン溶液(2.6ml)を加え、室温で4時間撹拌した。この反応混合物を氷水50mlにあげ、ジエチルエーテルで抽出(100ml×2)、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去し、白色固体を得た。これをベンゼンから再結

実施例11

実施例6で得た(Z)-4-メトキシ-3-エチリデンフタリド200mgをアルゴン置換した後、無水塩化メチレン2.5mlを加えて溶解させ、これに水冷撹拌下で、0.8M三臭化ホウ素の塩化メチレン溶液(2.8ml)を加え、室温で4時間撹拌した。この反応混合物を氷水50mlにあげ、ジエチルエーテルで抽出(100ml×2)、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去し、白色固体を得た。これをベンゼンから再結晶して、白色粉状品の(Z)-4-ヒドロキシ-3-エチリデンフタリド153mgを得た(収率83%)。

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

3252, 2940, 1744, 1690,
 1690, 1610, 1502, 1468,
 1312, 1276, 1088, 1002,
 976, 958, 748

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CD₃OD):

1.98(3H, d, J = 7.3 Hz),

品して、白色粉状品の(Z)-4-ヒドロキシ-3-プロピリデンフタリド185mgを得た(収率99%)。

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

3224, 2964, 2932, 2872,
 1740, 1682, 1610, 1496,
 1468, 1300, 1162, 1102,
 994, 970, 752

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CD₃OD):

1.14(3H, t, J = 7.5 Hz),
 2.46(2H, dq, J = 8.0, 7.5 Hz),
 5.98(1H, t, J = 8.0 Hz),
 7.11(1H, dd, J = 1.5, 7.5 Hz),
 7.31(1H, d, J = 7.5 Hz),
 7.36(1H, dd, J = 7.5, 7.5 Hz)

マススペクトル:

M/Z(%) 190(43, M⁺),
 175(100), 162(26),
 147(35), 120(61),
 92(26)

実施例 13

実施例 8 で得た (Z)-4-メトキシ-3-ブチリデンフタリド 200 mg をアルゴン置換した後、無水塩化メチレン 2.5 ml を加えて溶解させ、これに水冷撹拌下で、0.8 M 三臭化ホウ素の塩化メチレン溶液 (2.4 ml) を加え、室温で 4 時間撹拌した。この反応混合物を水 50 ml にあけ、ジエチルエーテルで抽出 (100 ml × 2)、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去し、白色固体を得た。これをベンゼンと n-ヘキサンの混合溶媒から再結晶して、白色粉状品の (Z)-4-ヒドロキシ-3-ブチリデンフタリド 182 mg を得た (収率 97%)。

赤外線吸収スペクトル ν_{max} : cm^{-1} :

3232, 2948, 2868, 2836,
1736, 1684, 1608, 1498,
1468, 1338, 1304, 1276,
1162, 1102, 1002, 974, 748

チレン溶液 (2.3 ml) を加え、室温で 4 時間撹拌した。この反応混合物を水 50 ml にあけ、ジエチルエーテルで抽出 (100 ml × 2)、エーテル層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去し、白色固体を得た。これをベンゼンと n-ヘキサンの混合溶媒から再結晶して、白色粉状品の (Z)-4-ヒドロキシ-3-ベンチリデンフタリド 180 mg を得た (収率 96%)。

赤外線吸収スペクトル ν_{max} : cm^{-1} :

3252, 2952, 2924, 2856,
1740, 1682, 1610, 1496,
1468, 1298, 1162, 1098,
994, 748

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CD_3OD):

0.96 (3H, t, $J = 7.3$ Hz),
1.30 - 1.62 (4H, m),
2.45 (2H, dt, $J = 8.0, 7.3$ Hz),
5.98 (1H, t, $J = 8.0$ Hz),
7.11 (1H, dd, $J = 1.5, 7.5$ Hz),

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CD_3OD):

1.00 (1H, t, $J = 7.3$ Hz),
1.57 (2H, tq, $J = 7.3, 7.3$ Hz),
2.43 (2H, dt, $J = 8.0, 7.3$ Hz),
6.98 (1H, t, $J = 8.0$ Hz),
7.11 (1H, dd, $J = 1.5, 7.5$ Hz),
7.32 (1H, d, $J = 7.5$ Hz),
7.37 (1H, dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz)

マススペクトル:

M/Z (%) 204 (32, M^+),
175 (100), 162 (29),
147 (38), 134 (11),
120 (11), 91 (25),

実施例 14

実施例 9 で得た (Z)-4-メトキシ-3-ベンチリデンフタリド 200 mg をアルゴン置換した後、無水塩化メチレン 2.5 ml を加えて溶解させ、これに水冷撹拌下で、0.8 M 三臭化ホウ素の塩化メ

7.32 (1H, d, $J = 7.5$ Hz),

7.36 (1H, dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz)

マススペクトル:

M/Z (%) 218 (24, M^+),
175 (100), 162 (55),
147 (34), 134 (18),
120 (19), 91 (17),

実施例 15

実施例 10 で得た (Z)-4-メトキシ-3-(4-エトキシカルボニルブチリデン)フタリド 60 mg をアルゴン置換した後、無水塩化メチレン 0.9 ml を加えて溶解させ、これに水冷撹拌下で 0.8 M 三臭化ホウ素の塩化メチレン溶液 (0.8 ml) を加え、室温で 4 時間撹拌した。この反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出 (50 ml × 2)、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去して、茶色固体を得た。これを薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:2) に付し、白色固体の (Z)-4-ヒドロ

キシ-3-(4-エトキシカルボニルブチリデン)フ
タリド32mgを得た(収率55%)。

赤外線吸収スペクトル KBr cm^{-1} :

3224, 2976, 2932, 1744,
1729, 1680, 1608, 1498,
1460, 1304, 1288, 1160,
1080, 970, 756

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl_3):

1.28 (3H, t, $J = 7.0$ Hz),
1.50 - 2.00 (1H, br, D_2O 添加で消失),
1.89 (2H, tt, $J = 7.3, 7.3$ Hz),
2.44 (2H, t, $J = 7.3$ Hz),
2.52 (2H, dt, $J = 8.0, 7.3$ Hz),
4.18 (2H, q, $J = 7.0$ Hz),
5.94 (1H, t, $J = 8.0$ Hz),
7.11 (1H, dd, $J = 1.0, 7.5$ Hz),
7.32 (1H, t, $J = 7.5$ Hz),
7.44 (1H, dd, $J = 7.5$ Hz)

赤外線吸収スペクトル KBr cm^{-1} :

3300 - 2500, 2936, 1692,
1582, 1464, 1300, 1260,
1204, 1060, 762

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in acetone- d_6):

1.20 - 1.70 (4H, m),
2.27 (2H, t, $J = 7.0$ Hz),
2.37 (2H, t, $J = 7.0$ Hz),
3.95 (3H, s),
7.36 (2H, d, $J = 8.0$ Hz),
7.56 (1H, t, $J = 8.0$ Hz)

マススペクトル:

M/Z (%) 280 (10, M+),
262 (17), 202 (72),
180 (100), 151 (15),
135 (17)

マススペクトル:

M/Z (%) 276 (14, M+),
231 (10), 202 (7),
188 (100), 175 (22),
160 (12), 147 (9),
91 (9)

実施例16

実施例10で中間体として得た3-メトキシ-2-(5-エトキシカルボニルバレリル)-安息香酸200mgをメタノール1mlに溶解させた後、5%水酸化ナトリウム1mlを加え、室温で30分間攪拌した。この反応液を減圧除去した後、水冷下希塩酸を加えて酸性とし、ジエチルエーテルで抽出(100ml \times 2)、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去して黄色油状物を得た。これをクロロホルムとn-ヘキサンの混合溶媒から再結晶して、白色針状晶の6-(2-カルボキシ-6-メトキシ-フェニル)-6-オキソヘキサン酸163gを得た(収率89%)。

次に、この6-(2-カルボキシ-6-メトキシ-フェニル)-6-オキソヘキサン酸40mgを無水ベンゼン0.2mlに溶解させた後、室温で塩化チオニル0.03mlを加えて30分間攪拌し、さらに油浴上にて30分間加熱した。反応終了後、反応液を減圧除去して、過剰の塩化チオニルを除き、結晶性の固体を得た。これを薄層クロマトグラフィ- (展開溶媒: 5%メタノール/塩化メチレン) に付し、白色粉状品の(2)-4-メトキシ-3-(4-カルボキシブチリデン)フタリド27mgを得た(収率73%)。

赤外線吸収スペクトル KBr cm^{-1} :

3300 - 2500, 2948, 2918,
1766, 1718, 1694, 1604,
1496, 1434, 1272, 1042,
988, 746

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl_3 - CD_3OD):

1.88 (2H, tt, $J = 7.5$ Hz),
2.40 (2H, t, $J = 7.5$ Hz),

2.54 (2 H, dt, $J = 8.0, 7.5$ Hz),
 4.02 (3 H, s),
 6.00 (1 H, t, $J = 8.0$ Hz),
 7.23 (1 H, dd, $J = 1.5, 7.0$ Hz),
 7.40 - 7.56 (2 H, m)

マススペクトル:

M/Z (%) 262 (12, M⁺),
 244 (3), 216 (6),
 202 (100), 189 (34),
 174 (8), 161 (9),
 131 (8), 105 (6),
 103 (7), 76 (7)

実施例 17

実施例 16 で得た (Z)-4-メトキシ-3-(4-カルボキシブチリデン)フタリド 34 mg を無水塩化メチレン 0.5 ml に溶解させ、氷冷下 0.8 M 三臭化ホウ素の塩化メチレン溶液 0.5 ml を加え、室温で 2 時間撹拌した。この反応液に氷水を加え、ジエチルエーテルで抽出 (50 ml × 2)、飽和食塩

マススペクトル:

M/Z (%) 248 (11, M⁺),
 230 (7), 202 (10),
 188 (100), 175,
 160 (11), 149 (20),
 147 (17), 120 (9),
 91 (13)

実施例 18

実施例 16 で得た (Z)-4-メトキシ-3-(4-カルボキシブチリデン)フタリド 20 mg を無水テトラヒドロフラン 0.5 ml に溶解させ、これに氷冷下 1 M のジボランのテトラヒドロフラン溶液 0.16 ml を滴下し、そのまま氷冷下で 30 分間撹拌し、さらに室温で 3 時間撹拌した。この反応液に、氷水 5 ml を加え、ジエチルエーテルで抽出、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧除去して白色固体が得られた。これを薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル: クロロホルム) に付し、(Z)-4-メトキシ-3-(5-

水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去して、茶色固体を得た。これをオープンカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 80-230 メツシユ, 約 5 g, 溶出液: 10% メタノール/塩化メチレン) に付し、白色固体の (Z)-4-ヒドロキシ-3-(4-カルボキシブチリデン)フタリド 16 mg を得た (収率 51%)。

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

2340, 2928, 1746, 1690,
 1608, 1498, 1462, 1296,
 1166, 1130, 1078, 970, 754

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in acetone-d₆):

1.85 (2 H, tt, $J = 7.3, 7.3$ Hz),
 2.41 (2 H, t, $J = 7.3$ Hz),
 2.52 (2 H, dt, $J = 8.0, 7.3$ Hz),
 5.99 (1 H, t, $J = 8.0$ Hz),
 7.26 (1 H, dd, $J = 7.5$ Hz),
 7.36 - 7.48 (2 H, m)

ヒドロキシブチリデン)フタリド 10 mg を得た (収率 53%)。

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

3360, 2940, 2586, 1768,
 1682, 1604, 1494, 1434,
 1274, 1042, 986, 746

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl₃):

1.40 - 1.80 (5 H, m),
 2.51 (2 H, dt, $J = 8.0, 7.0$ Hz),
 3.69 (2 H, t, $J = 6.0$ Hz),
 3.99 (3 H, s),
 5.96 (1 H, t, $J = 8.0$ Hz),
 7.13 (1 H, dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz),
 7.43 (1 H, t, $J = 7.5$ Hz),
 7.49 (1 H, dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz)

マススペクトル:

M/Z (%) 248 (41, M⁺),
 220 (45), 202 (36),
 189 (100), 177 (91)

163(26), 161(24),
149(73), 129(36),
73(75)

実施例19

無水3-ニトロフタル酸25g、無水酢酸ナトリウム10.6gおよび無水吉草酸50.7mlを室温で加え、油浴上で140~160℃で攪拌しながら3時間加熱した。反応終了後、反応液を減圧留去し、この残渣に水、アンモニア水50mlを加え、ジエチルエーテルで抽出(500ml×2)、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、茶色油状物を得た。この油状物をフラツシユカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 230-400メツシユ; 径6.5cm, 長さ30cm; 約450g; 溶出液, 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2.5)に付し、50mlずつ分取し、13~16番目のフラクションを合併して、再びフラツシユカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 230-400メツシユ; 径6.5cm, 長さ30cm; 約450g; 溶出液, クロロ

7.51(1H, t, J = 7.5 Hz),
8.24(1H, dd, J = 7.5, 1.0 Hz),
8.39(1H, dd, J = 7.5, 1.0 Hz)

マススペクトル:

M/Z(%) 233(M⁺, 25),
204(35), 188(64),
175(34), 161(25),
147(15), 146(15),
130(32), 104(60),
102(64), 89(45),
75(100)

(Z)-7-ニトロ-3-ブチリデンフタリド

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

3084, 2956, 2932, 2860,
1776, 1686, 1620, 1536,
1472, 1354, 1238, 1156,
1096, 1000, 826, 776, 732,
682

ホルム:ベンゼン=1:2)に付し、50mlずつ分取し、12~15番目のフラクションを合併して、(Z)-4-ニトロ-3-ブチリデンフタリド0.90gを得た(収率3%)。また、29~44番目のフラクションを合併して、(Z)-7-ニトロ-3-ブチリデンフタリド1.55gを得た(収率5%)。

(Z)-4-ニトロ-3-ブチリデンフタリド

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

3092, 2964, 2936, 2860,
1786, 1662, 1616, 1530,
1468, 1340, 1268, 1150,
1094, 1028, 990, 882, 784,
766, 742, 690, 602

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl_3):

1.01(3H, t, J = 7.3 Hz),
1.60(2H, t-q, J = 7.3, 7.3 Hz),
2.54(2H, dt, J = 7.8, 7.3 Hz),
6.60(1H, t, J = 7.8 Hz),

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl_3):

1.00(3H, t, J = 7.3 Hz),
1.58(2H, tq, J = 7.3, 7.3 Hz),
2.49(2H, dt, J = 7.9, 7.3 Hz),
5.82(1H, t, J = 7.9 Hz),
7.78-7.96(3H, m)

マススペクトル:

M/Z(%) 233(M⁺, 57),
204(100),
191(52),
177(55), 161(54),
148(23), 130(30),
104(53), 103(53),
75(94)

本発明の化合物はプロスタグランジンF₂α阻害作用を有し、医薬品として有用である。このことについて実験例を挙げて説明する。

実験例

ウィスター系雌性ラットの卵巣を摘出し、その約3週間後に子宮角を摘出した。各子宮角をマグナス管につるし、気泡を通じ25℃に保ったロック-リンガー液に浸して、プロスタグランジンF₂αの添加による収縮をペンレコーダーで記録した。実施例8、10、13および15で得た化合物は最終濃度が5×10⁻⁴g/mlとなるようにエタノールに溶解し、プロスタグランジンF₂αを添加する3～5分前に添加した。その収縮の結果より実施例で得た化合物のプロスタグランジンF₂α阻害率を次式により算出した。

$$\text{阻害率} = \frac{A-B}{A} \times 100(\%)$$

A:実施例で得た化合物を含まない場合の

収縮度

B:実施例で得た化合物添加の場合の

収縮度

その結果を第1表に示す。

第1表

本発明の化合物の

プロスタグランジンF₂α阻害度

被験物質	阻害率(%)
実施例8で得た化合物	43.8
実施例10で得た化合物	27.1
実施例13で得た化合物	55.0
実施例15で得た化合物	31.7

第1表の結果より、実施例8、10、13および15で得た化合物に、プロスタグランジンF₂α阻害作用が確認された。

また、実施例で得た化合物には、血液粘度低下作用、抗ヒアルロニダーゼ作用、抗血小板凝集作用、抗ヒスタミン作用、抗真菌作用のあることが認められた。

本発明の化合物はそのまま、あるいは慣用の製剤担体と共に動物および人に投与することができる。投与形態としては、特に限定がなく、必要に応じ適宜選択して使用され、錠剤、カプセル剤、顆粒剤等の経口剤、注射剤、坐剤等の非経口剤が挙げられる。錠剤、カプセル剤、顆粒剤等の経口剤は常法に従って製造される。錠剤は本発明の化合物をゼラチン、でん粉、乳糖、ステアリン酸マグネシウム、滑石、アラビアゴム等の製剤学的賦形剤と混合し賦形することにより製造され、カプセル剤は、本発明の化合物を不活性の製剤充填剤、もしくは希釈剤と混合し、硬質ゼラチンカプセル、軟質ゼラチンカプセル等に充填することにより製造される。シロップ剤、エリキシル剤は、本発明の化合物をシヨロップ等の甘味剤、メチルおよびプロピルパラベン類等の防腐剤、着色剤、調味剤、芳

香剤、補助剤と混合して製造される。

非経口剤は常法に従って製造され、希釈剤として一般に注射用蒸留水、生理食塩水、デキストロース水溶液、プロピレングリコール等を用いることができる。さらに必要に応じて、殺菌剤、防腐剤、安定剤を加えてもよい。また、この非経口剤は安定性の点から、アンプル等に充填後冷凍し、通常の凍結乾燥技術により水分を除去し、使用直前に凍結乾燥物から液剤を再調製することもできる。

その他の非経口剤としては、外用液剤、軟膏等の塗布剤、直腸内投与のための坐剤等が挙げられ、常法に従って製造される。

特許出願人

株式会社 津村順天堂

代表者

津 村

昭



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)